

Bilaga I

Förteckning över läkemedlets namn, läkemedelsform, styrka, administreringsätt av läkemedlet, samt sökande och innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna

Medlemsstat EU/EES	Sökanden	Läkemedlets namn	INN	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administreringsätt
Österrike	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Schweiz	STRENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulver för användning i dricksvatten	500/125 mg/g	Svin	Oralt: I dricksvatten
Tjeckiska republiken	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Schweiz	STRENZEN 500/125 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulver för användning i dricksvatten	500/125 mg/g	Svin	Oralt: I dricksvatten
Danmark	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Schweiz	STRENZEN 500/125 mg pulver til anvendelse i drikkevand til svin	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulver för användning i dricksvatten	500/125 mg/g	Svin	Oralt: I dricksvatten
Frankrike	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Schweiz	STRENZEN 500/125 mg/g poudre pour eau de boisson porcs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulver för användning i dricksvatten	500/125 mg/g	Svin	Oralt: I dricksvatten
Tyskland	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Schweiz	STRENZEN 500/125 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulver för användning i dricksvatten	500/125 mg/g	Svin	Oralt: I dricksvatten

Medlemsstat EU/EES	Sökanden	Läkemedlets namn	INN	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administreringsätt
Irland	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Schweiz	STRENGEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulver för användning i dricksvatten	500/125 mg/g	Svin	Oralt: I dricksvatten
Italien	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Schweiz	STRENGEN 500/125 mg/g polvere per sommministrazione in acqua da bere per suini	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulver för användning i dricksvatten	500/125 mg/g	Svin	Oralt: I dricksvatten
Nederländerna	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Schweiz	STRENGEN 500/125 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens.	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulver för användning i dricksvatten	500/125 mg/g	Svin	Oralt: I dricksvatten
Portugal	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Schweiz	STRENGEN 500/125 mg/g pó para utilização na água de bebida em suínos	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulver för användning i dricksvatten	500/125 mg/g	Svin	Oralt: I dricksvatten
Spanien	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Schweiz	STRENGEN 500/125 mg/g polvo para uso en agua de bebida para porcino	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulver för användning i dricksvatten	500/125 mg/g	Svin	Oralt: I dricksvatten

Medlemsstat EU/EES	Sökanden	Läkemedlets namn	INN	Läkemedelsform	Styrka	Djurslag	Administreringsätt
Sverige	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Schweiz	STRENZEN 500/125 mg pulver för användning i dricksvatten til svin	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulver för användning i dricksvatten	500/125 mg/g	Svin	Oralt: I dricksvatten
Storbritannien	Novartis Animal Health Inc. Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basel Schweiz	STRENZEN 500/125 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate	Pulver för användning i dricksvatten	500/125 mg/g	Svin	Oralt: I dricksvatten

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till att bevilja ansökan om godkännandet för försäljning av STRENZEN 500/125 mg/g pulver för användning i dricksvatten för svin

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av STRENZEN 500/125 mg/g pulver för användning i dricksvatten för svin

1. Inledning

STRENZEN 500/125 mg/g pulver för användning i dricksvatten för svin innehåller amoxicillin och klavulansyra som aktiva innehållsämnen. Amoxicillin är ett semisyntetiskt aminopenicillin med bredspektrum-baktericid verkan. Klavulansyra, som är en naturligt förekommande substans, är en beta-laktamshämmare och kemisk synergist för amoxicillin. Kombinationen av aktiva substanser ingår i veterinärmedicinska läkemedel som för närvarande är godkända i Europeiska unionen för användning hos nötkreatur, svin, hundar och katter. De föreslagna indikationerna för STRENZEN 500/125 mg/g pulver för användning i dricksvatten för svin är behandling av luftvägsinfektioner orsakade av mikroorganismer som är känsliga för kombinationen amoxicillin/klavulansyra, dvs. *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella* spp, *Streptococcus* spp. och magtarminfektioner orsakade av *Clostridium* spp., *E. coli* och *Salmonella* spp.

Sökanden lämnade in en ansökan om ett decentraliserat förfarande för STRENZEN 500/125 mg/g pulver för användning i dricksvatten för svin enligt artikel 13.1 i direktiv 2001/82/EG, i dess senaste lydelse, som hänvisar till referensprodukten Amoksiklav 500/125 mg/g pulver för användning i dricksvatten som har godkänts i Tjeckien (godkännande för försäljning nr 96/069/98-C).

Referensmedlemsstaten är Tjeckien och 10 berörda medlemsstater ingår: Danmark, Frankrike, Irland, Italien, Nederländerna, Portugal, Spanien, Storbritannien, Tyskland och Österrike.

Potentiellt allvarliga risker identifierades under det decentraliserade förfarandet av Nederländerna och Storbritannien beträffande bristen på data om amoxicillins och klavulansyras nedbrytning i jord samt om amoxicillins adsorption/desorption i jord, vilket fick följderna att miljöriskbedömningen inte gick att genomföra. Dessa frågor förblev olösta, vilket ledde till en hänskjutning enligt artikel 33.1 i direktiv 2001/82/EG till CMD(v). De berörda medlemsstaterna lyckades inte bli eniga angående läkemedlet, och därför hänsköts ärendet till CVMP den 11 juli 2012.

Denna hänskjutning enligt artikel 33.4 i direktiv 2001/82/EG gjordes till följd av betänkligheter över att sökanden inte hade tillräckligt påvisat miljösäkerheten av STRENZEN 500/125 mg/g pulver för användning i dricksvatten för svin till följd av bristen på avgörande data utan vilka det är omöjligt att dra någon slutsats om produktens miljösäkerhet.

2. Bedömning av inlämnade data

För att ta itu med de farhågor som togs upp i hänskjutningsförfarandet lämnade sökanden in en anpassad miljöriskbedömning för STRENZEN 500/125 mg/g pulver för användning i dricksvatten för svin och ytterligare information om nedbrytningen i jord och sorptionen till jord. Sökanden föreslog inga riskreducerande åtgärder eftersom de inte identifierade några miljörisker. Efter att ha beaktat de inlämnade uppgifterna drog kommittén följande slutsats om de frågor som tagits upp i anmälan från Tjeckien.

2.1. Miljöriskbedömning för produkten

Kommittén övervägde huruvida miljöriskbedömningen kan genomföras utifrån den tillgängliga informationen, eller om ytterligare data krävs.

Produkten som innehåller amoxicillin och klavulansyra (i form av kaliumsalt) vid en kvot på 4:1 är indicerat för behandling av infektioner orsakade av mikroorganismer hos intensivuppfödda svin inräknat respiratoriska sjukdomar. Målarten behandlas 5 dagar i sträck med 20 mg/kg kroppsvikt av amoxicillin och 5 mg/kg kroppsvikt av klavulansyra. Exponeringen till miljön sker via uppslamning på mark.

Enligt "Guideline on pharmaceutical fixed combination products" (EMEA/CVMP/83804/2005) siktar miljöriskbedömningen på kombinationsproduktens effekter.

Jord

Uppskattade koncentrationer (Predicted Environmental Concentrations, PEC) av amoxicillin och klavulansyra i jord beräknades i fas I. Alla PEC_{jord} -värden för amoxicillin överskred triggervärdet 100 µg/kg. Behandling av avvanda svin ansågs vara värsta tänkbara scenario. PEC_{jord} -värdet 869 µg/kg användes i den efterföljande bedömningen. PEC_{jord} -värden för klavulansyra som tillfördes hos avvanda svin och gödsvin överskred triggervärdet 100 µg/kg. Värsta tänkbara scenario ansågs också vara behandlingen av avvanda svin. PEC_{jord} -värdet 217 µg/kg användes i den efterföljande bedömningen. PEC_{jord} (kombination) var 1 086 µg/kg. Bedömningen i fas II var nödvändig.

Den tillhandahållna studien om jordnedbrytning av amoxicillin anses acceptabel trots att omärkta material användes och extraktionseffekterna något underskred de som rekommenderas i OECD:s riktlinje 307. Amoxicillins metaboliter anses inte utgöra en högre risk än modersubstansen, varför den framlagda miljöriskbedömningen betraktas som värsta tänkbara scenario och är acceptabel, trots att den inte tar hänsyn till den aktiva substansens transformationsprodukter.

Markeffektstudier

De riskkvoter som beräknats för markväxter och daggmaskar underskred triggervärdet 1 varför produkten kan anses vara säker för markorganismer.

Vatten

Utifrån PEC_{jord} -värdena beräknades $PEC_{grundvatten}$ och $PEC_{ytvatten}$.

$PEC_{grundvatten}$ för båda substanserna låg över triggervärdet 0,1 µg/l ($PEC_{grundvatten}$ för amoxicillin var 95,40 µg/l och för klavulansyra 3,27 µg/l). $PEC_{grundvatten}$ (kombination) var 98,67 µg/l.

Därför använde sökanden avancerade modeller för PEC-beräkning i grundvatten (FOCUS), i enlighet med CVMP-riktlinjen om miljökonsekvensbedömning för veterinärmedicinska läkemedel (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

Avancerade modeller för PEC i grundvatten med det lägsta K_{oc} -värdet (40,4 ml/g) som det värsta tänkbara scenariet bekräftar att de uppskattade koncentrationerna i samtliga scenarier underskred triggervärdet på 0,1 µg/l och produkten utgör ingen risk för grundvattnet.

Vattenmiljön

$PEC_{ytvatten}$ beräknades till 31,80 µg/l för amoxicillin och 1,09 µg/l för klavulansyra. $PEC_{ytvatten}$ (kombination) var 32,89 µg/l. Detta värde användes sedan i beräkningar av riskkvoter för vattenorganismer. Riskkvoterna för vattenloppor och fiskar underskred triggervärdet 1 men för alger överskred riskkvoten triggervärdet. Ytterligare bedömning krävdes för alger, varför sökanden lämnade in avancerade modeller PEC i ytvatten (FOCUS).

Ett $PEC_{ytvatten}$ som förfinats genom FOCUS-modellering och korrigerats som en summa av uppskattad ytvattenkoncentration av amoxicillin och klavulansyra (kombination) beräknades till 0,036 µg/l. Det förfinade $PEC_{ytvatten}$ -värdet användes för ny beräkning av riskkvoten för alger.

Den förfinade riskkvoten på 0,7 ligger under triggervärdet på 1, varför produkten inte utgör någon risk för vattenmiljön – ytvattnet.

Utifrån den reviderade miljöriskbedömningen och efter att ha beaktat ytterligare information från kollegialt granskad vetenskaplig litteratur identifierades ingen allvarlig risk för miljön och risken kan tillräckligt hanteras genom de användningsbetingelser som föreslagits för läkemedlet i enlighet med den i nuläget föreslagna produktresumén.

Enligt miljöriskbedömningen kommer läkemedlet inte att utgöra någon oacceptabel risk för miljön om det används i enlighet med den föreslagna produktresumén.

Efter att ha beaktat alla övergripande data som lämnats in skriftligen och vid den muntliga förklaringen drog CVMP slutsatsen att datapaketet beträffande miljöriskbedömningen som lämnats in av sökanden anses tillräckligt och att det övergripande nytta-riskförhållandet för läkemedlet är positivt.

CVMP rekommenderade därför beviljande av godkännandet för försäljning av STRENZEN 500/125 mg/g pulver för användning i dricksvatten för svin och associerade namn för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln återfinns i bilaga III i CVMP:s yttrande.

3. Bedömning av nytta-riskförhållandet

Inledning

STRENZEN 500/125 mg/g pulver för användning i dricksvatten för svin och associerade namn innehåller amoxicillin och klavulansyra (i form av kaliumsalt) vid en kvot på 4:1 som aktiva innehållsämnen. Amoxicillin är ett semisyntetiskt aminopenicillin med bredspektrum-baktericid verkan. Klavulansyra, som är en naturligt förekommande substans, är en beta-laktamshämmare och kemisk synergist för amoxicillin. Kombinationen av aktiva substanser ingår i veterinärmedicinska läkemedel som för närvarande är godkända i Europeiska unionen för användning hos nötkreatur, svin, hundar och katter.

Den aktuella ansökan som lämnades in via det decentraliserade förfarandet är en generisk ansökan enligt artikel 13.1 i direktiv 2001/82/EG, i dess senaste lydelse, som hänvisar till referensprodukten Amoksiklav 500/125 mg/g pulver för användning i dricksvatten som har registrerats i Tjeckien (nr 96/069/98-C).

Direkt behandlingsnytta

Nyttan med STRENZEN 500/125 mg/g pulver för användning i dricksvatten för svin är att infektioner kan behandlas som orsakas av mikroorganismer hos intensivuppfödda svin inräknat respiratoriska sjukdomar.

Indirekta eller ytterligare fördelar

Inga.

Riskbedömning

Kvalitet, måldjurets säkerhet, användarsäkerhet, resthalter, resistens och effekt bedömdes inte vid detta hänskjutningsförfarande.

Miljörisk

Efter att ha beaktat den totala faktabasen i handlingarna och de offentligt tillgängliga uppgifterna, anses inte bristen på data beträffande metaboliter påverka läkemedlets positiva nytta-riskkvot. De uppgifter som samlats in från olika offentliga källor för metaboliter visar att det inte finns några miljörisker (enligt den aktuella miljöriskmetodologin).

Slutsatsen kan dras att läkemedlet inte förväntas utgöra någon risk för miljön om det används enligt rekommendationerna i produktresumén.

Åtgärder för riskhantering eller riskreducering

Varningarna i produktlitteraturen är fortfarande lämpliga. Inga fler åtgärder för riskhantering eller riskreducering är nödvändiga till följd av detta hänskjutningsförfarande.

Utvärdering av nytta-riskförhållandet

I huvudsak anses datapaketet som lämnats in av sökanden beträffande miljöriskbedömningen vara tillräckligt med tanke på arten av denna ansökan om godkännande för försäljning (generisk ansökan). Sammanfattningsvis betraktas nytta-riskkvoten som positiv för STRENZEN 500/125 mg/g pulver för användning i dricksvatten för svin.

Skäl till att bevilja ansökan om godkännande för försäljning av STRENZEN 500/125 mg/g pulver för användning i dricksvatten för svin

Efter att ha bedömt samtliga inlämnade data drog CVMP följande slutsatser:

- Studierna om nedbrytning i jord av amoxicillin och klavulansyra och adsorption/desorption av amoxicillin i jord som tillhandahölls av sökanden är acceptabla.
- Den offentligt tillgängliga vetenskapliga litteraturen visar att amoxicillins metaboliter inte skulle utgöra någon högre risk än modersubstansen, och användningen av amoxicillin i miljökonsekvensbedömningen är motiverad.
- Miljöriskbedömningen kan genomföras och läkemedlet utgör ingen oacceptabel risk för miljön.

CHMP har därför rekommenderat beviljande av godkännandet för försäljning av de veterinärmedicinska läkemedlen i bilaga 1 för vilka giltig produktresumé, märkning och bipacksedel kvarstår i enlighet med de slutgiltiga versioner som uppnåddes vid samordningsgruppens förfarande som anges i bilaga III.

Bilaga III

Produktresumé, märkning och bipacksedel

Giltig produktresumé, märkning och bipacksedel är de slutgiltiga versioner som uppnåddes vid samordningsgruppens förfarande.